

PCT/JP00/07694  
 09/869103  
 01.11.00  
 REC'D 22 DEC 2000  
 WIPO PCT

JP 00/7694

日本特許庁

PATENT OFFICE  
 JAPANESE GOVERNMENT

4

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
 いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
 with this Office.

出願年月日

Date of Application:

2000年 6月 15日

出願番号

Application Number:

特願2000-180478

出願人

Applicant(s):

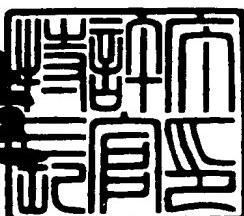
大正製薬株式会社

**PRIORITY  
 DOCUMENT**  
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年12月 8日

特許庁長官  
 Commissioner,  
 Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3101531

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 J83543A1  
 【提出日】 平成12年 6月15日  
 【あて先】 特許庁長官殿  
 【国際特許分類】 C07C257/00  
 【発明の名称】 ヒドロキシホルムアミジン化合物及びその塩並びにそれらを含む医薬  
 【請求項の数】 5  
 【発明者】  
 　【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
 　内  
 　【氏名】 佐藤 正和  
 【発明者】  
 　【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
 　内  
 　【氏名】 宮田 則之  
 【発明者】  
 　【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
 　内  
 　【氏名】 石井 孝明  
 【発明者】  
 　【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
 　内  
 　【氏名】 小林 結子  
 【発明者】  
 　【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
 　内  
 　【氏名】 天田 英明

## 【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100074114

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

## 【復代理人】

【識別番号】 100064908

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 志賀 正武

## 【選任した復代理人】

【識別番号】 100108578

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 詔男

## 【選任した復代理人】

【識別番号】 100089037

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 渡邊 隆

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008707

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【ブルーフの要否】 要

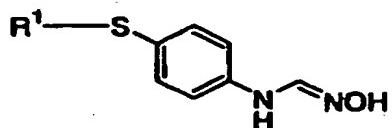
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ヒドロキシホルムアミジン化合物及びその塩並びにそれらを含む医薬

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】



(式中、 $\text{R}^1$ は、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{14}$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル基、アリール $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、ジー $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルアミノー $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニルー $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、フルフリル基又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル基を示す)で表されるヒドロキシホルムアミジン化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項2】  $\text{R}^1$ がアリール基であって、その基上の少なくとも1つの水素原子がハロゲン原子で置換されている、請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項3】 請求項1又は2記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項4】 請求項1又は2記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

【請求項5】 請求項1又は2記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はアラキドン酸から20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸（20-HETE）の産生を阻害するヒドロキシホルムアミジン化合物及びその医薬として

の使用に関する。

### 【0002】

#### 【従来の技術】

アラキドン酸から產生される生理活性物質として従来シクロオキシゲナーゼによって產生されるプロスタグランジン類及びリポキシゲナーゲによって產生されるリポキシゲナーゼ類が広く知られているが、近年チトクロームp450属に属する酵素によってアラキドン酸から產生される20-HETEが生体内で多彩な働きをしていることが明らかとされつつある (J.Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995))。これまでに20-HETEは腎臓、脳血管等の主要臓器において微小血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが明らかにされており、生体内で重要な生理作用を演じていると共に各種腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている (J.Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995)、Am.J.Physiol., 第277巻, R607頁 (1999)等)。

### 【0003】

#### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は20-HETEの產生を阻害し、20-HETEが関連する疾患を治療することの可能な薬剤を提供することを目的としている。

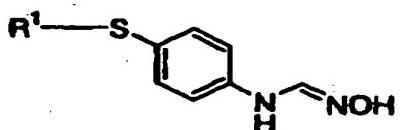
### 【0004】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは前記課題を解決する目的で銳意探索研究した結果、ある種の新規ヒドロキシホルムアミジン化合物を得ると共に、これらが20-HETEの產生を阻害することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式で表されるヒドロキシホルムアミジン化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

### 【0005】

【化2】



【0006】

式中、 $R^1$ は、 $C_3 \sim C_{14}$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ジー $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノー $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルー $C_1 \sim C_6$ アルキル基、フルフリル基又は $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル基を示す。

【0007】

$R^1$ がアリール基の場合、その基上の少なくとも1つの水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよい。ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子であるが、特に塩素原子が好ましい。

【0008】

上記の化合物又はその製薬学的に許容される塩は、それらを有効成分とする医薬として使用することが好ましく、具体的には、20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤として、或いは、腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬として使用することが好ましい。

【0009】

本発明において使用される用語が以下に定義される。本発明において、「 $C_n \sim C_m$ 」とは、その後に続く基が $n \sim m$ 個の炭素原子を有することを示す。

【0010】

$C_3 \sim C_{14}$ アルキル基は、炭素原子を3~14個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばプロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基などである。

【0011】

$C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基は、炭素原子を3~6個有する環状アルキル基を示

し、例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などである。

## 【0012】

アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基は、少なくとも1つ以上のアリール基で置換された、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、ここで、アリール基は、フェニル基、ナフチル基等であり、好ましくはフェニル基である。したがって、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基の例には、ベンジル基、ジフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基などが含まれる。

## 【0013】

ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>(n:1～6の整数; R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立してC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基を示す)で表され、具体的には、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>などが含まれる。

## 【0014】

C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基とC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基が複合した形態を有しており、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ基とカルボニル基(-C=O)が複合した形態を有している。したがって、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基は、一般に、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>4</sup>(nは1～6の整数; R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基)で表すことができ、具体的には、-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>などが含まれる。

## 【0015】

C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル基は、少なくとも1つのヒドロキシル基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基を示す。したがって、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル基の例には、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基などが含まれる。

## 【0016】

フルフリル基は2-フルフリル基を意味する。

## 【0017】

上記した各種の基は、その基上の少なくとも1つの水素原子が、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；ヒドロキシル基；チオール基；ホルミル基；カルボキシル基；シアノ基；カルバモイル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基等のアルキル基；フェニル基、ナフチル基、ビフェニル、アントラニル基等のアリール基；ピロリル基、ピリジル基、チエニル基等の複素環基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等のアルキルチオ基；等の非水素原子又は基によって置換されていてもよい。なお、これらの置換基中の炭素原子数は上記したn又はmには含まれない。

## 【0018】

また、製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアノ酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

## 【0019】

## 【発明の実施の形態】

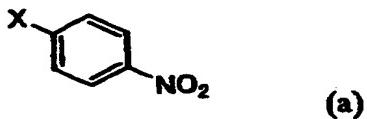
本発明化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。すなわち、本発明の化合物は、下記式 (a) で表される化合物と下記式 (b)



で表される化合物を適当な塩基の存在下に反応させて得た下記式 (c) で示される化合物を、芳香環上のニトロ基をアミノ基に還元する一般的な方法を用いて下記式 (d) で示される化合物に導いた後、触媒量の例えば酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸あるいはピリジン塩酸塩等のアミン類の鉱酸塩の存在下あるいは非存在下にオルト巣酸トリメチル、オルト巣酸トリエチル等のオルト巣酸エステル類と室温～150℃、好ましくは70℃～100℃で2～72時間反応して得た反応中間体を単離あるいは単離せずにヒドロキシルアミンと例えばメタノール等の溶媒中で処理することによって合成することができる。

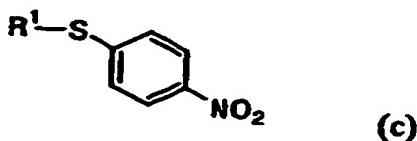
【0020】

【化3】



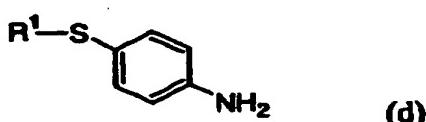
【0021】

【化4】



【0022】

【化5】



## 【0023】

上記式(a)中、Xは、F、Cl、Br又はIのいずれかのハロゲン原子を示す。式(b)中、R<sup>1</sup>は上記と同様である。

## 【0024】

本発明に係る化合物並びにその製薬学的に許容される塩は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）などを用いることができる。

## 【0025】

本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1～2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

## 【0026】

## 【発明の効果】

本発明に係る化合物又はその製薬学的に許容される塩は20-HETE産生阻害作用を有し、ヒト及び動物における20-HETEが関わる疾病、例えば各種腎疾患、脳血管疾患、各種循環器疾患治療薬として有用である。

## 【0027】

## 【実施例】

以下実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

## 実施例1：

N-[4-(ベンジルチオ)フェニル]-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成  
4-(ベンジルチオ)アニリン(1.18g)とオルトギ酸エチル(1.78g)の混合物を100

℃で12時間攪拌した後過剰のオルトギ酸エチルを留去した。残渣のメタノール溶液(20ml)にヒドロキシルアミンの1Mメタノール溶液(10ml)を加え室温で2.5日間攪拌した。溶媒留去を得られた残渣にクロロホルムを加え、水及び飽和食塩水で洗、後無水硫酸マグネシウム乾燥後溶媒留去した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶して無色粉末状の標題化合物を得た(0.43g)。

融点：166℃

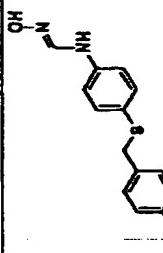
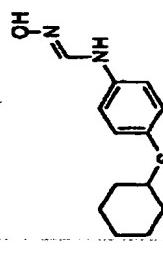
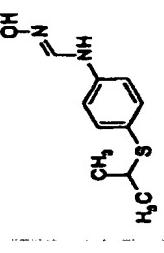
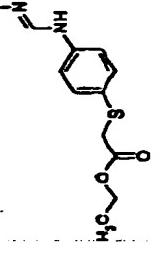
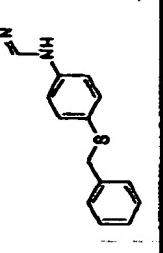
【0028】

実施例2～22：

上記と同様に、各々対応する出発原料を用いて実施例1と同様の反応操作を行い、表1～表2に示す化合物を合成した。なお、化合物5として実施例1で得られた化合物も併せて示す。

【0029】

【表1】

化合物番号	化合物構造式	mp (ESI)	M+H (APCI)	M+H (ESI)	M+H (APCI)	R <sub>f</sub> 値 TLC <sup>a</sup>	展開溶媒	抑制率 (1 μM)	IC50 (nM)
化合物1							SiO <sub>2</sub> (NH) AcOEt	96.1	
化合物2		293	291	291	0.33		SiO <sub>2</sub> (NH) AcOEt	87.9	
化合物3		251	249	249	0.36		SiO <sub>2</sub> (NH) AcOEt	92.3	
化合物4		211	209	209	0.36		SiO <sub>2</sub> (NH) AcOEt	102.8	
化合物5		255	253	0.33			SiO <sub>2</sub> (NH) AcOEt	94.2	
		166	259	257	0.33		SiO <sub>2</sub> (NH) AcOEt		

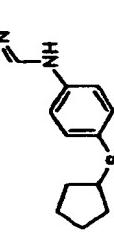
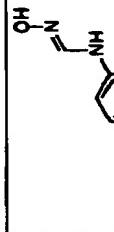
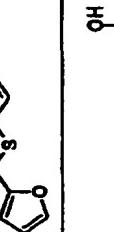
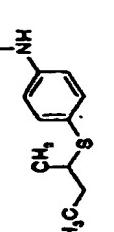
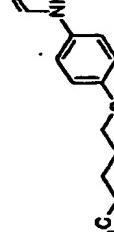
【0030】

【表2】

化合物6		225	223	223	0.36 (NH)	SiO2 (NH)	AcOEt	95.7
化合物7		239	237	237	0.38 (NH)	SiO2 (NH)	AcOEt	103.0
化合物8		213	211	211	0.10 (NH)	SiO2 (NH)	AcOEt	100.7
化合物9		240	240	238	0.18 (NH)	SiO2 (NH)	AcOEt	95.1
化合物10		241	239	0.31 (NH)	SiO2 (NH)	AcOEt	95.9	241

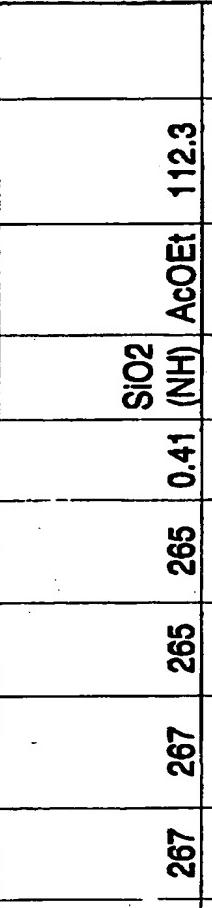
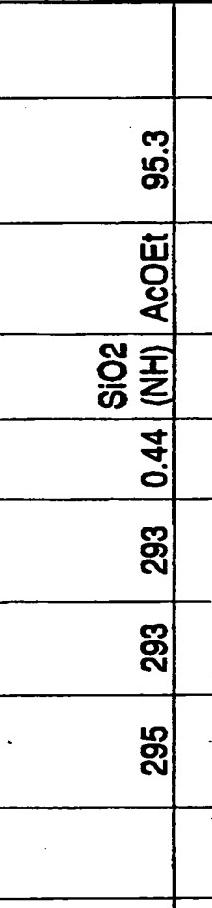
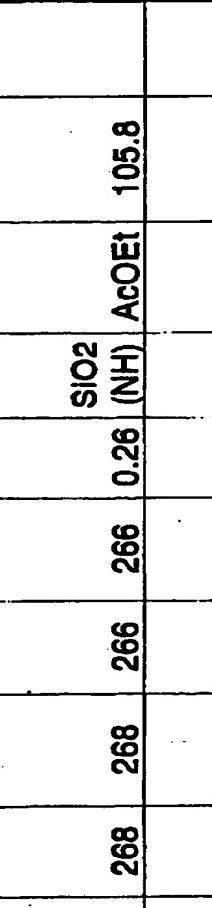
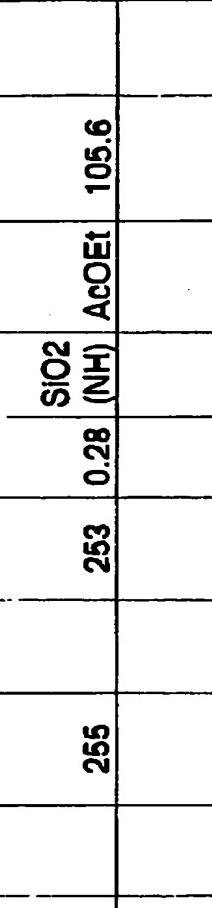
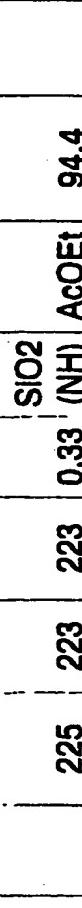
[0031]

【表3】

			SiO <sub>2</sub> 237	235	235 0.36	(NH) AcoEt	95.9
化合物 11							
化合物 12							
化合物 13							
化合物 14							
化合物 15							
			SiO <sub>2</sub> 249	247	247 0.36	(NH) AcoEt	109.8
			SiO <sub>2</sub> 225	223	223 0.38	(NH) AcoEt	105.1
			SiO <sub>2</sub> 239	239	237 0.41	(NH) AcoEt	105.9
			SiO <sub>2</sub> 253	253	251 0.41	(NH) AcoEt	97.6

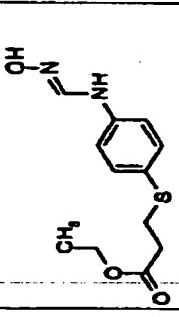
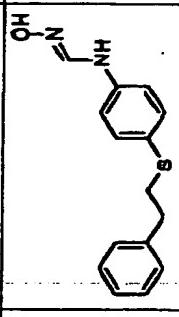
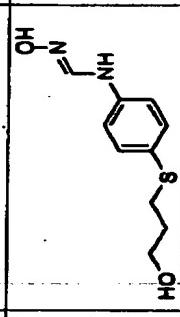
【0032】

【表4】

化合物 16		267	267	265	265	0.41	SiO2 (NH)	AcOEt	112.3
化合物 17		295	293	293	293	0.44	SiO2 (NH)	AcOEt	95.3
化合物 18		268	268	266	266	0.26	SiO2 (NH)	AcOEt	105.8
化合物 19		255	253	253	253	0.28	SiO2 (NH)	AcOEt	105.6
化合物 20		225	223	223	223	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	94.4

【0034】

【表5】

		SiO <sub>2</sub> (NH) AcOEt					
化合物 21		269	267	267	0.33	0.36	112.6
化合物 22			271	271	0.33	0.36	116.0
化合物 23				225	225	0.10	119.0

\* SiO<sub>2</sub>: Merck pre-coated plates Silica gel 60 F254, SiO<sub>2</sub>(NH): TLCプレート NH Fuji Silysia Chemical LTD.

【0035】

試験例 [ラット腎ミクロソーム由来 20-HETE 産生酵素の阻害作用]

上記表記載の化合物について、20-HETE 産生阻害作用を試験した。

本試験はJ.Pharmacol.Exp.Ther.,第268巻,第474頁(1994)に記載の方法に準拠して行った。

被験薬を、50 mMの3-モルホリノプロパンスルホン酸(MOPS)(pH 7.4)、5 mMの塩化マグネシウム及び1 mMのエチレンジアミンテトラアセティックアシド ジソディウムソルト(EDTA)を含む組成の緩衝液に加えた後、酵素源として自然発症高血圧ラット(オス、6週齢)の腎臓から調製したミクロソーム画分を、基質として[5,6,8,9,11,12,14,15]トリチウム-アラキドン酸(アマシャム社製)及び補酵素としてNADPH(シグマ社製)を添加し37度で1.5時間反応させた。反応液にギ酸(和光純薬製)を添加して反応を停止させた後、アセトニトリル(終濃度50%)を加えて1時間30分室温で放置しODSカラム(バイオシリC18,バイオラッド社製)を装着した放射性物質検出器付き高速液体クロマトグラフィー(ギルソン社製)により20-HETEの産生量を測定した。化合物無添加時の20-HETEの産生量を100%とし、化合物を添加した時の20-HETE産生量から、抑制率(%)を算出した。

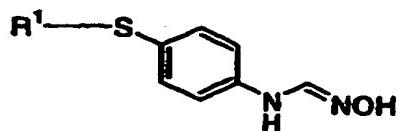
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮、拡張作用、細胞増殖惹起作用等に関与している20-HETEの產生酵素を阻害する薬剤を提供すること。

【解決手段】 式

【化1】



(式中、 $\text{R}^1$ は、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{14}$ アルキル基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル基、アリール $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、ジー $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノー $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシカルボニルー $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、フルフリル基又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシアルキル基を示す)で表されるヒドロキシホルムアミジン化合物又はその製薬学的に許容される塩、並びに、それらを有効成分として含むことを特徴する医薬。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-180478
受付番号	50000748934
書類名	特許願
担当官	佐藤 浩聰 7664
作成日	平成12年 8月 4日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【特許出願人】

【識別番号】	000002819
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号
【氏名又は名称】	大正製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】	100074114
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部
【氏名又は名称】	北川 富造
【復代理人】	申請人
【識別番号】	100064908
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所
【氏名又は名称】	志賀 正武

## 【選任した復代理人】

【識別番号】	100108578
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所
【氏名又は名称】	高橋 詔男

## 【選任した復代理人】

【識別番号】	100089037
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所
【氏名又は名称】	渡邊 隆

次頁無

出願人履歴情報

識別番号 [000002819]

1. 変更年月日 1990年 8月22日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都豊島区高田3丁目24番1号

氏 名 大正製薬株式会社